

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 30 MAR 2006

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 JP2005001SKK	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2005/001187	国際出願日 (日.月.年) 28.01.2005	優先日 (日.月.年) 30.01.2004
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. A61K31/4166 (2006.01), A01K67/00 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P27/02 (2006.01), C07D491/107 (2006.01), G01N33/15 (2006.01), G01N33/50 (2006.01)		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社 三和化学研究所		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
3. この報告には次の附属物件も添付されている。 a. <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で 2 ページである。 <input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照） <input type="checkbox"/> 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙 b. <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 <input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎 <input type="checkbox"/> 第II欄 優先権 <input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 <input checked="" type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如 <input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 <input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献 <input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備 <input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 12.09.2005	国際予備審査報告を作成した日 17.03.2006	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 仁 電話番号 03-3581-1101 内線 3457	4 J 8213

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2005年4月)

第 I 欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1-12 _____ ページ、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 1, 2, 5-9 _____ 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 3, 4, 10, 11 _____ 項*、12.09.2005 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1-6 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 9

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 請求の範囲 9 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第IV欄 発明の単一性の欠如

1. ☒ 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付命令書に対して、出願人は、規定期間内に、
- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、異議を申し立てた。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申し立てたが、規定の異議申立手数料を支払わなかった。
- ☒ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。
2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。
3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。
- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。
- 請求の範囲1乃至4に係る発明は、特定の化学構造を有する化合物を有効成分とする糖尿病黄斑症の予防または治療剤に係るものであり、請求の範囲10乃至11に係る発明は、上記特定の化学構造を有する化合物を有効成分とする糖尿病黄斑症における視力の改善または低下防止剤に係るものである。一方、請求の範囲5乃至8に係る発明は糖尿病黄斑症のモデル動物に係るものであり、請求の範囲9に係る発明は糖尿病黄斑症のモデル動物を用いた糖尿病黄斑症に対する薬物の評価方法に係るものである。
- したがって、請求の範囲1乃至4に係る発明と請求の範囲10乃至11に係る発明の間には特定の化学構造を有する化合物を視力低下が主たる症状である糖尿病黄斑症に対する有効成分として適用するという特別な技術的特徴を含む技術的特徴があることから、発明の単一性が存在するが、それ以外の上記2の発明との間に共通する事項はなく、単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとも認められない。
- したがって、国際予備審査機関が発明の単一性の要件を満たすと考える範囲は、請求の範囲1乃至4、及び10乃至11である。
- また、国際予備審査機関が主要な発明と考える国際出願の部分は、請求の範囲1乃至4、及び10乃至11である。
4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。
- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-4, 10, 11 に関する部分

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 1-4, 10, 11	有
	請求の範囲	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-4, 10, 11	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲 1-4, 10, 11	有
	請求の範囲	無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

文献1 : Speicher, Matthew A., et al., Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy, Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 8, NO. 1, pp. 239-250

文献2 : Masahiko Akita et al., Effects of an Aldose Reductase Inhibitor, SNK-860, on the Histopathological Changes of Retinal Tissues in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model, Acta Med. Okayama, Vol. 47, NO. 5, pp. 299-304

文献3 : JP 7-242547 A

文献4 : Irina G. Obrosova et al., Aldose Reductase Inhibitor Fidarestat Prevents Retinal Oxidative Stress and Vascular Endothelial Growth Factor Overexpression in Streptozotocin-Diabetic Rats, Diabetes, Vol. 52, NO. 3, pp. 864-871

文献5 : US 6479729 B1

文献6 : Giebel, S. J. et al., Upregulation of Extracellular Proteinases and Angiopoietin 2 during Blood-Retinal-Barrier Alteration in the Diabetic Rat Model, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol. 2003, pp. abstract No. 3903,

文献7 : Sima, J. et al., Angiostatin Decreases Vascular Leakage by Down-Regulating VEGF Expression, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol. 2003, pp. abstract No. 363

文献8 : JP 61-200991 A

文献9 : JP 3-72226 C2

文献10 : JP 8-231549 A

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

請求の範囲 1-4、10、11 記載の発明に関し

先の国際調査報告で引用された上記文献 1 には、黄斑部における浮腫 (macular oedema) の進展により視力が喪失し、黄斑部における浮腫がアルドース還元酵素阻害剤 (aldose reductase inhibitors) を用いる代謝の改善により予防することができる旨記載されている (アブストラクト参照)。一方、同文献 2 には、アルドース還元酵素阻害剤としての SNK-860 が網膜における浮腫の改善に有効である旨の記載がある。更に、同文献 3 には、SNK-860 としても知られる (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ-[クロマン-4, 4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドが従来のアルドース還元酵素阻害剤からは到底考えられない作用としてストレプトゾトシンを投与することで糖尿病性単純網膜症を惹起したラットにおいて、網膜における浮腫形成を著しく抑制する旨記載されている。してみれば、請求の範囲 1 の化合物に包含されるアルドース還元酵素阻害剤としてよく知られた SNK-860 を黄斑症の予防又は治療に用いることは当業者が容易に想到し得たことである。

また、黄斑症の症状として浮腫が上げられているところであり、上記文献 2、3 記載の網膜の浮腫に対する SNK-860 の効果に基づき、上記文献 1 に記載された黄斑部における浮腫に対してもアルドース還元酵素阻害作用を持つ SNK-860 を適用することは当業者が容易に想到し得たことである。

なお、上記文献 1 には、黄斑部における浮腫に対する具体的な臨床試験の記載がないと共に、ある場合においては、アルドース還元酵素阻害剤が糖尿病網膜症に対してすら有効でない旨の記載があるが、こうした記載があるとしても、上記のアブストラクトにおける記載に基づく示唆を妨げるものであるとはいえない。

したがって、請求の範囲 1、2 記載の発明は、先の国際調査報告で引用された文献 1-3 に対して新規性は有するが、進歩性は有しない。

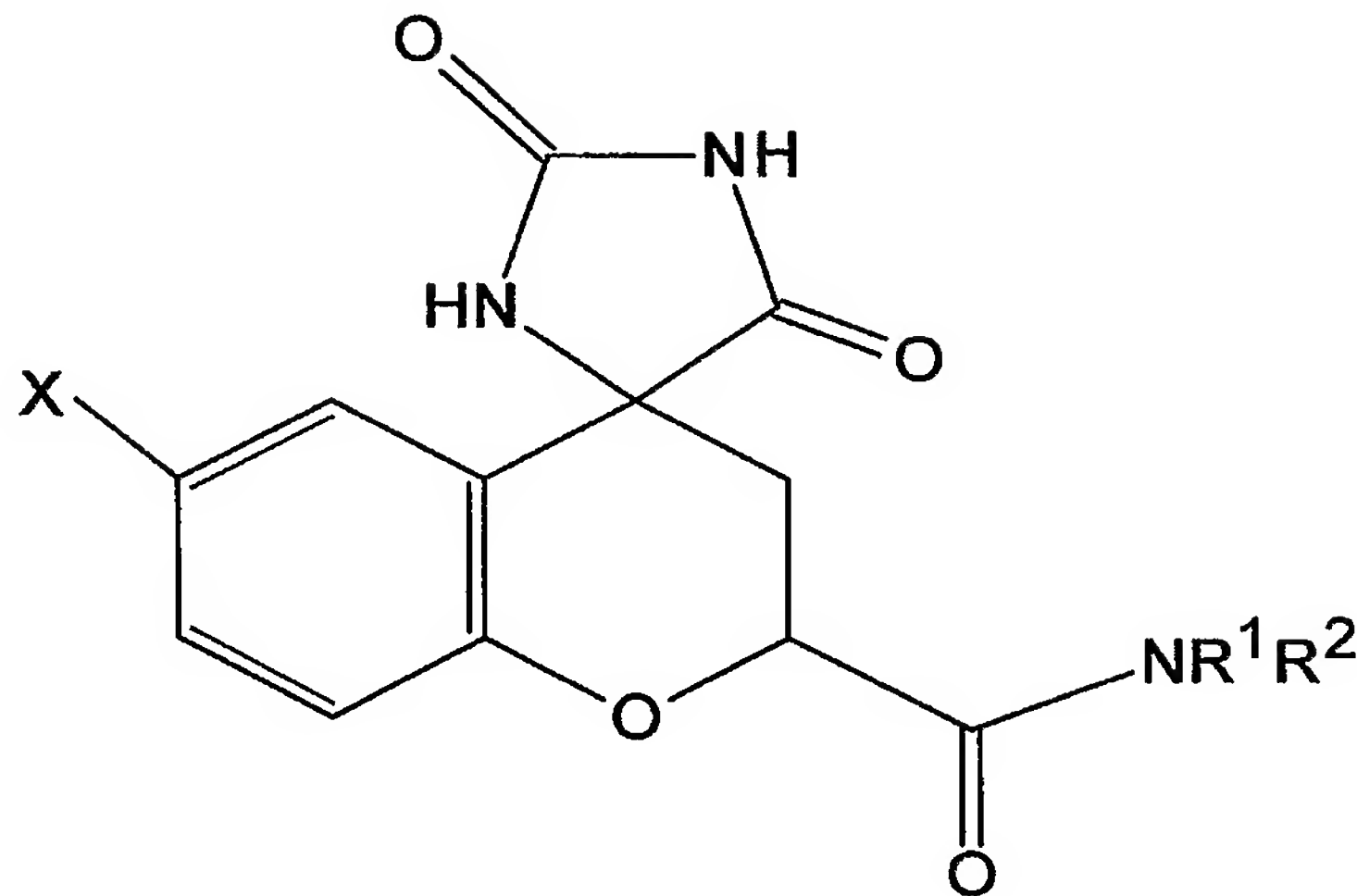
補正後の請求項 3 は、「経口剤の形態を有し」の記載を削除したものであり、経口剤の形態にかかわらず、糖尿病黄斑症の予防剤又は治療剤として、糖尿病黄斑症における黄斑浮腫又は糖尿病色素上皮症に使用されることは、上記請求の範囲 1、2 記載の発明と同様の理由により進歩性を有しない。

補正後の請求項 4 は、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤として、糖尿病黄斑症における視力の改善又は低下防止剤として使用される旨規定するものであるが、糖尿病黄斑症における視力の低下は最もよく知られた症状であることから、上記請求の範囲 1、2 記載の発明と実質上同一の発明であり、同様の理由により進歩性を有しない。また、追加された請求項 10、11 は、糖尿病黄斑症における視力の改善または低下防止剤にかかるものであるが、上記のとおり糖尿病黄斑症における視力の低下は最もよく知られた症状であり、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤として、糖尿病黄斑症における視力の改善又は低下防止剤として使用されるものと区別がつかないことから、同様な理由により進歩性を有しない。

請 求 の 範 囲

1. 一般式

[化 1]



- 5 (式中 X はハロゲン又は水素原子を意味し、R¹ および R² は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示すか、又は、R¹ と R² は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

- 10 2. 化合物が (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

3. (補正後) 糖尿病黄斑症における黄斑浮腫又は糖尿病色素上皮症に使用される、請求項 1 又は 2 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

- 15 4. (補正後) 糖尿病黄斑症における視力の改善又は低下防止剤として使用される、請求項 1 又は 2 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

5. 糖尿病動物に眼内虚血・再灌流処置を行い、網膜視細胞層又は黄斑部に浮腫を発現させた、糖尿病黄斑症のモデル動物。

6. 眼内虚血・再灌流処置を片眼のみにを行い、同一固体で処置眼と非処置眼を有する、請求項 5 に記載の糖尿病黄斑症のモデル動物。

7. 糖尿病動物が、薬物で処理して糖尿病を惹起させた動物又は遺伝性糖尿病

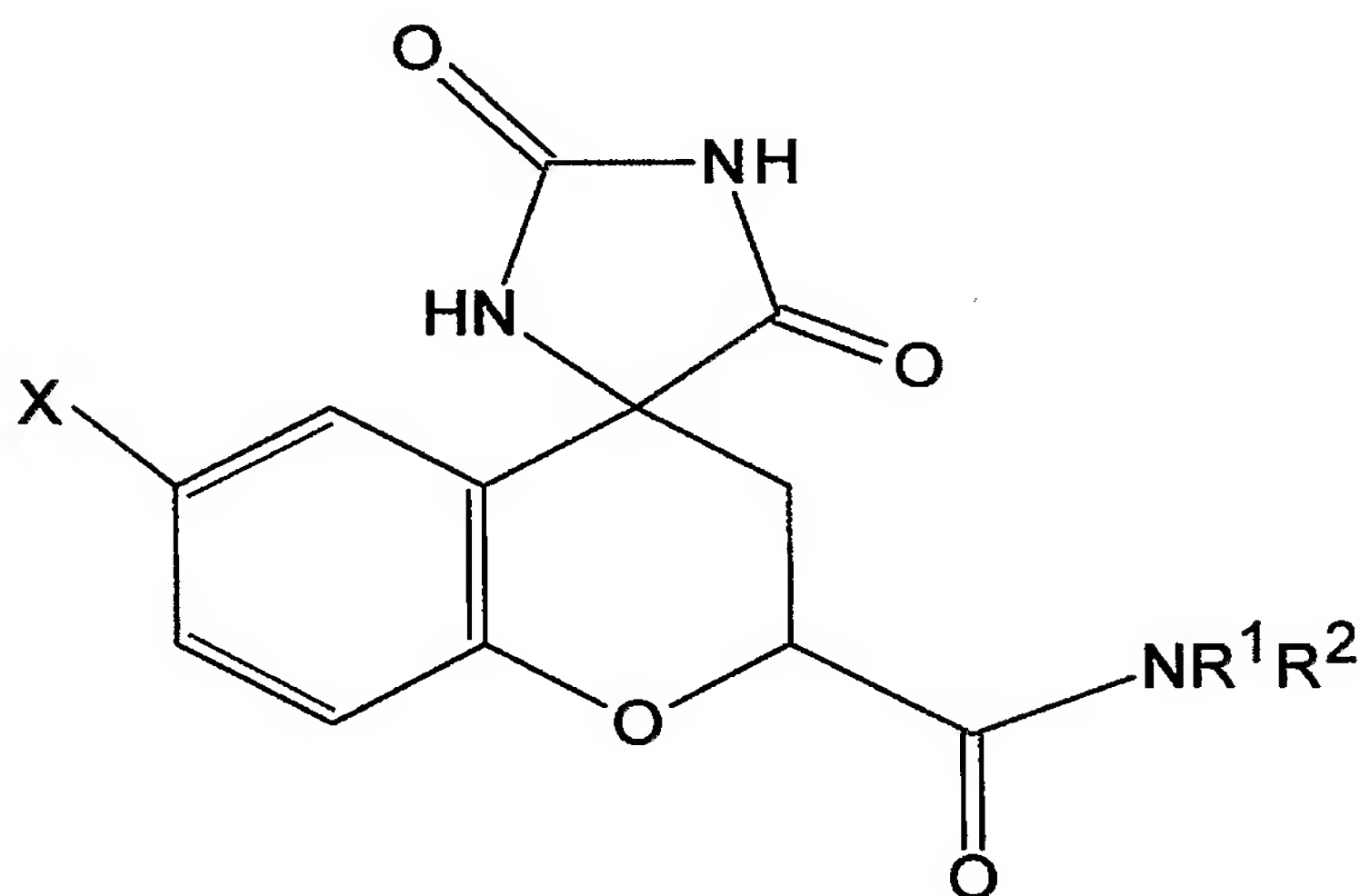
動物である、請求項 5 に記載の糖尿病黄斑症のモデル動物。

8. 糖尿病動物が、ストレプトゾトシン又はアロキサンで処理して糖尿病を惹起させた単歯類の動物であり、網膜視細胞層に浮腫を発現させた、請求項 5 に記載の糖尿病黄斑症のモデル動物。

5 9. 請求項 5 ～ 8 のいずれかに記載の糖尿病黄斑症のモデル動物に被検薬物を投与し、網膜視細胞層の厚さの測定又は黄斑部の厚さ及び／又は体積の測定により、薬物の浮腫に対する有効性を評価することを特徴とする、糖尿病黄斑症に対する薬物の評価方法。

10. (追加) 一般式

10 [化 2]



(式中 X はハロゲン又は水素原子を意味し、R¹ および R² は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示すか、又は、R¹ と R² は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、糖尿病黄斑症における視力の改善又は低下防止剤。

11. (追加) 化合物が (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、請求項 10 に記載の糖尿病黄斑症における視力の改善又は低下防止剤。